อบรมกัญชาเบื้องต้นในประเทศไทย

ศ.นพ.ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

เรียบเรียงโดย นพ. ภาสิน เหมะจุฑา

พื้นความ

องค์การอนามัยโลกเปลี่ยนจุดยืนกับกัญชาเมื่อปลายปีที่แล้วและได้แนะนำว่ากัญชาทั้งต้นและที่เตรียมการเพื่อใช้สำหรับสกัดสูบมีประโยชน์ทางการแพทย์ และโทษน้อยกว่าที่เคยคิด สารสกัดจากกัญชาไม่ว่าจะเป็น Tetrahydrocannabinol (THC) หรือ Cannabidiol (CBD) ควรจะได้รับการยกเว้นและไม่ถูกคุมเข้ม ส่วนทาง CBD หรือ ญาติ และ CBD ที่มีส่วนผสมของ THC น้อยกว่า 0.2% สามารถใช้ได้ทางการแพทย์โดยไม่ต้องมีใบสั่งยา เพราะว่าไม่ได้มีฤทธิ์มึนเมา และไม่ได้มีฤทธิ์เสพติด ขณะนี้มีความสนใจในการใช้กัญชาอย่างมากมายในปีที่ผ่านมาและเป็นโอกาสที่บุคลากรทางการแพทย์จะได้ใช้ประโยชน์จากกัญชาดังที่มีการส่งเสริมในสหภาพยุโรป นอกจากนั้น จะถูกถามถึงข้อมูลและความเป็นไปได้ที่จะใช้ในโรคต่าง ๆ

ด้วยเหตุดังกล่าว จึงเป็นที่มาของความจำเป็นในการอบรมบุคลากรทางการแพทย์ โดยในขณะนี้ต้องบอกให้ชัดเจนว่า **กัญชาทางการแพทย์นั้นสามารถถูกนำมาใช้การรักษาขั้นแรกได้ในหลายภาวะ อาทิเช่น การปวด หรืออาจใช้ได้ในโรคทางสมอง ซึ่งยาปัจจุบันไม่มีฤทธิ์ในการชะลอหรือรักษา และใช้เป็นยาเสริม** เมื่อยาในขั้นแรกใช้ไม่ได้ผลหรือยังไม่เกิดผลที่น่าพอใจ

ผู้อ่านเอกสารนี้ที่จะใช้กัญชาต้องรู้ว่าคำแนะนำที่อยู่ในเอกสารเป็นเพียงคำแนะนำโดยรวมที่ไม่ได้เจาะจงในคนไข้รายใดรายหนึ่ง และเมื่อใช้กัญชาควรจะดูความเหมาะสมเป็นรายไป นอกจากนั้นควรหาอ่านเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่อง

ระบบกัญชาในร่างกาย (The endocannabinoid system)[1,2,3]

ตัวรับสัญญาณกัญชาในร่างกายมีชื่อว่าคานาบินอยด์ (Cannabinoid, CB) และมีด้วยกัน 2 ประเภท ตัวรับสัญญาณนี้ไม่ได้พบเพียงแค่ในสมอง แต่ยังพบในส่วนอื่นของร่างกายด้วย ซึ่งอธิบายฤทธิ์อื่นๆ เช่น การต้านการอักเสบในร่างกาย โดย CB1 นั้นจะอยู่ในสมองและไขสันหลัง (Cortex, nucleus accumbens, basal ganglia, hypothalamus, cerebellum, hippocampus, amygdala and spinal cord) ปอด เส้นเลือด กล้ามเนื้อ ทางเดินอาหาร ไขมัน และอวัยวะเพศ ส่วนอวัยวะที่มีทั้ง CB1 และ CB2 ประกอบด้วย ก้านสมอง ระบบภูมิคุ้มกัน ตับ ไขกระดูก และตับอ่อน ส่วน CB2 เดี่ยวๆ อยู่ในเซลล์เกลีย (Glial cell) ของสมองซึ่งทำงานร่วมกับเซลล์ประสาท

ส่วนสาร CBD นั้นต่างจาก THC อย่างมาก กลไกในการออกฤทธิ์ในร่างกายก็ต่างกัน โดย CBD มีสัมพรรคภาพ (affinity) กับตัวจับสัญญาณกัญชา CB1 และ CB2 ต่ำมาก ตัวจับสัญญาณสองตัวนี้ เป็นตัวที่ THC จับได้อย่างดี และเมื่อออกฤทธิ์ในสมองส่วน rewarding pathway เป็นส่วนทำให้เสพติดและเกิดการมึนเมา ส่วน CBD จะไม่จับตัวจับสัญญาณ นอกจากนั้นมันยังไปลดการส่งสัญญาณของ CB1 อีก ผลลัพธ์ก็คือสมองจะสั่งการให้เพิ่มการปล่อย GABA ซึ่งเป็นสารกดระบบไฟฟ้าของสมองและน่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการช่วยคุมลมชัก ลดการกระวนกระวาย และช่วยลดปวด (อาจจะเพราะมีฤทธิ์ที่ 5-HT1A, TRPV1 และ A2AAR ด้วย) ข้อดีอีกอย่างหนึ่งของ CBD ก็คือ ไม่มีผลต่อความเฉียบแหลมของสมองและการผิดปกติของการเคลื่อนไหวควบคุมร่างกาย

กัญชาทางการแพทย์[1,4]

THC และ CBD ไม่ได้เป็นสารที่มีในร่างกายมนุษย์ THC คือ สารที่ทำให้หิว ทำให้เกิดความสุข แต่มากเกินอาจเกิดประสาทหลอนได้ โดยเฉพาะในคนที่มีความโน้มเอียง (ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการที่มียีนจำเพาะ) เมื่อใช้ในปริมาณสัดส่วนที่ถูกต้องมีผลช่วยลดคลื่นไส้ อาเจียน กล้ามเนื้อเกร็ง อาการปวด นอกจากนี้ยังช่วยให้หลับและเพิ่มความอยากอาหารอีกด้วย ส่วน CBD นั้นออกฤทธิ์กันคนละแบบ ข้อดีคือไม่มีฤทธิ์ทางจิต ไม่ทำให้ติด และยังช่วยลดอาการทางจิตของ THC ได้เมื่อใช้ร่วมกัน ส่วนตัวมันเองช่วยลดการชัก อักเสบ กังวล และอาการประสาทหลอนได้ แต่ในระยะที่ผ่านมาไม่นานพบว่า THC กลับสามารถมีสรรพคุณเช่น CBD ทั้งนี้ อาจจะสามารถอธิบายได้จากการที่เป็นสารสกัดที่ไม่ได้เป็นสารสังเคราะห์เดี่ยว จึงมีสารออกฤทธิ์อื่นๆ นอกจาก THC เอง

กัญชาที่ใช้เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ในต่างประเทศมีตั้งแต่แบบสังเคราะห์จนถึงแบบสกัดที่ให้จำนวนสารแต่ละตัวชัดเจน จึงทำให้มีราคาแพงมากและไม่ตอบโจทย์ในประเทศไทย โดยประเทศไทยมีเป้าหมายสำหรับน้ำมันกัญชาที่มีราคาถูกแต่มีคุณภาพแปลว่ารู้ปริมาณคร่าวๆ ของ THC และ CBD ก็เพียงพอ และเป็นที่ยอมรับให้ใช้ในต่างประเทศ เช่นในสหรัฐอเมริกา และใช้คำว่า unapproved product ซึ่งหมายความว่า ไม่ใช่ไม่มีคุณภาพ แต่ไม่ได้อยู่ในระบบที่สามารถเบิกได้จากบริษัทประกัน

ความรู้เพื่อการใช้[4, 5]

******* โดยทั่วไปผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับคนไข้จะค่อยๆ ลดลงใน 2-3 วันหลังจากเริ่มแต่ฤทธิ์การช่วยอาการที่เจ็บป่วยจะยังอยู่จึงเป็นเหตุผลหนึ่งของคำแนะนำที่ว่าให้เพิ่มหรือลดยาทุกๆ 2 วัน *******

น้ำมันกัญชา[5]

สำหรับรับประทานทางปาก (PO)

- 20-30% ถูกซึมซับเข้าไปในสายเลือด
- ใช้เวลา 1-3 ชั่วโมงในการออกฤทธิ์ และฤทธิ์อยู่ได้ 6-8 ชั่วโมงจึงแนะนำให้วันละ 2-3 ครั้ง (BID/TID)
- ยาที่เป็น THC หลัก เริ่มใช้ครั้งแรกถ้าไม่ฉุกเฉินควรใช้ก่อนนอนเพื่อให้ร่างกายชินกับผลข้างเคียง เริ่มจาก **days 1–2: 2.5 mg THC-equivalent OD, days 3–4: 2.5 mg THC BID** เพิ่มได้ทุก 2-3 วันจน**เต็มที่ 15 mg THC-equivalentBID-TID** ใช้เกิน 20–30 mg/day ไม่มีประโยชน์และเพิ่มผลข้างเคียงเว้นแต่เป็นข้อทดลองบางประการ
- ยาที่เป็น CBD หลัก เริ่มเมื่อไหร่ของวันก็ได้ และใช้เริ่มจาก **5-20mg BID-TID** ไม่ได้มีกำหนดจำนวนเต็มที่ ในส่วนโรค psychosis (800 mg) and seizure disorders (2500 mg หรือ 25–50 mg/kg) จะใช้จำนวนมากกว่าทั่วไป แต่มีโอกาสไปรบกวนการทำงานของตับได้
- ป้ายบนเหงือกจะออกฤทธิ์ในช่วงแรกเร็วกว่าการกินทันทีและจะออกฤทธิ์เต็มที่ตั้งแต่ 15-45 นาทีแรก

สำหรับทางผิวหนัง

เหมาะสำหรับโรคผิวหนังเฉพาะส่วนส่วนทาที่ข้อเพื่อบรรเทาอาการเจ็บข้อนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าใช้ได้จริงไหม

สำหรับทางทวาร

เหมาะสำหรับกลุ่มเฉพาะ (cancer, GI symptoms, young/ elderly, etc.) ข้อเสียคือ การดูดซึมไม่สม่ำเสมอ

ใบกัญชา[5]

สูบ

- 10-60% ถูกซึมซับเข้าไปในสายเลือด
- ใช้เวลา 5-10 นาทีในการออกฤทธิ์ และฤทธิ์อยู่ได้ 2-4 ชั่วโมง
- เมื่อสูบแล้วให้รอ 15 นาทีถ้าฤทธิ์ยังไม่ถึงที่ต้องการให้ใช้ซ้ำได้ หลังจากครั้งที่สองรอทีละ 30 นาทีก่อนใช้อีก
- ข้อดีคือ เร็ว และใช้สำหรับโรค เช่น ลมชัก คลื่นไส้อาเจียนได้ดี เพราะโรคพวกนี้จะมีอาการเตือนก่อน
- ข้อเสียคือ ได้ผลเสียจากการเผาไหม้ เช่น tar, PAH (polycyclic aromatic hydrocarbons), carbon monoxide (CO), ammonia (NH3)

ข้อห้ามในการใช้กัญชา [5,6]

- ห้ามใช้ THC ในคนไข้ที่มีอาการประสาทหลอน
- ห้ามในโรคหัวใจขั้นรุนแรงที่มีอาการความดันตก หรือ หัวใจเต้นเร็วเพราะเสี่ยงหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้น
- หญิงตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างการให้นมไม่ควรใช้เพราะอาจจะทำให้เด็กในครรภ์น้ำหนักน้อยและพัฒนาการช้า
- ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ขึ้นอยู่กับโรคที่ต้องใช้ เพราะอาจจะเพิ่มความเสี่ยงจิตเพศ และลดความเฉลียวฉลาดได้ ทั้งนี้โดยที่จะขึ้นกับยีนของบุคคลนั้นๆ ด้วย
- ผู้ป่วยตับแข็งจำเป็นจะต้องลดยาลงเพราะกัญชาใช้ตับในการขจัดและถ้ามีตับแข็ง ครึ่งค่าชีวิตของยานั้นจะเพิ่มไปประมาณ 2.5 เท่าในตับแข็งระยะกลาง (child-pugh B) และ 5 เท่าเมื่อเป็นขั้นรุนแรง (child-pugh C) ควรจะลดปริมาณยาและการเพิ่มยาให้ทำอย่างช้าๆ

ตัวอย่างยาที่มีโอกาสเกิด interaction [5,7,8]

- THC และ CBD เพิ่มระดับ Warfarin ฉะนั้นถ้าจะเริ่มกัญชาต้องวัด INR สม่ำเสมอในช่วงแรกจนกว่าจะคงที่

Increase cannabinoid effect

- **Clarithromycin, ketoconazole, ritonavir** และยาฆ่าเชื้อรากับยาต้าน HIV อีกหลายตัว สามารถยับยั้ง เอนไซม์ CYP3A4 เพิ่มระดับกัญชา
- **Amiodarone, diltiazem, verapamil** สามารถยับยั้ง เอนไซม์ CYP2C9 เพิ่มระดับกัญชา
- **PPI หรือ SSRIs** ยับยั้งการทำงานของ CYP2C19 เพิ่มระดับ CBD

Decrease cannabinoid effect

- **Rifampin** ไปเพิ่มความสามารถของ CYP3A4 จะทำให้ระดับกัญชาในเลือดลดลงเร็ว

Increase effect of other drugs

- CBD สามารถไปยับยั้ง CYP3A4, CYP2C8 และ CYP2C9 ซึ่งทำให้เพิ่มระดับยาในเลือดกลุ่ม **Macrolide, calcium channel blocker, benzodiazepine, statin** และยากันชัก เช่น **phenytoin, topiramate** กับ **rufinamide**
- CBD เองยังไปยับยั้ง CYP2C19 และ CYP2D6 ได้ด้วยซึ่งจะเพิ่มระดับยา เช่น **SSRIs,TCAs, PPI, Beta blocker, antipsychotics,opioid** และ **clobazam** โดยสามารถทำให้ระดับ clobazam ในเลือดสูงขึ้นได้สามเท่า ฉะนั้นเวลาใช้ต้องลด clobazam
- CBD ยับยั้งเอนไซม์ UGT1A9 ทำให้ระดับ **diflunisal, fenofibrate** และ **propofol** ในเลือดเพิ่ม
- CBD มีฤทธิ์ยับยั้ง UGT2B7 ซึ่งจะกระทบกับ **gemfibrozil, lamotrigine, lorazepam** และ **morphine** และทำให้ระดับในเลือดเพิ่ม

ตัวอย่างวิธีการบริหารยาในแต่ละโรค

Formulation

THC: CBD

Red THC predominant

Yellow CBD: THC mixture

Green CBD predominant

Alzheimer's disease [9,10]

- กระวนกระวายและอยู่นิ่งไม่ได้ / Agitation and restlessness(Start 1mg at bedtime and titrate up to max 3mg BID)
- ไม่มีความอยากอาหารและซึมเศร้า / Reduced appetite and depressed mood (Start at 10mg : 1mg at bedtime and titrate up to 30mg : 3mg every 2 days)

แนะนำให้ติดตามผลนอกจากประวัติและตรวจร่างกายโดย Mini-mental state examination (MMSE), Neuropsychiatric Inventory (NPI) score and important side effect profiles.

Parkinson's disease [11,12]

- อาการทางการขยับร่างกาย (motor symptoms) and non-motor (pain and mood) use yellow (Start at 10mg : 1mg at bedtime and titrate up to 30mg : 3mg every 2 days)

แนะนำให้ติดตามผลนอกจากประวัติและตรวจร่างกายโดยคะแนน เช่น Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and important side effect profiles.

Neuropathic pain, cancer pain and spasticity [13,14]

- Start at 5 mg: 0.5 mg recommend 6-8 times per day, max 24 times per day

แนะนำให้ติดตามผลนอกจากประวัติและตรวจร่างกายโดยคะแนน เช่น Neuropathic Pain Scale (NPS) and important side effect profiles.

Epilepsy[15,16]

- In adult epilepsy use Green, (start from 20mg bedtime, max 800mg)

แนะนำให้ติดตามผลนอกจากประวัติและตรวจร่างกายโดยจำนวนและความยาวของการชักเกร็งในแต่ละครั้ง and important side effect profiles.

*** ปัญหาเรื่องตับอักเสบสามารถพบได้เวลาใช้ยาในบริมาณสูง เช่น ใช้ CBD สำหรับลมชัก จึงควรเจาะค่าตับก่อนเริ่มใช้ จากนั้นเจาะอีกที 1,3 และ 6 เดือน ถ้าไม่มีปัญหานานๆ ทีค่อยเจาะ ***

เมื่อเจอตับอักเสบ (ALT เพิ่มมากกว่า 3 เท่าของ upper limit of normal) น้อยรายที่จะเป็นตับอักเสบขั้นรุนแรง ส่วนใหญ่ถ้ามีตับอักเสบจะเจอตั้งแต่สองเดือนแรก แต่จะพบได้หลังจากเกือบ 18 เดือน หนึ่งในสามที่ใช้ CBD ต่อตับอักเสบหายไปเอง ที่เหลือลดโดสหรือหยุดก็จะหายไปและไม่มีผลระยะยาว ถ้าเจอค่าตับอักเสบสูงเกิน 3 เท่าหรือ bilirubin เกินสองเท่าของค่าปรกติแนวสูง (upper limit) ก็แนะนำให้ลดหรือหยุดยาชั่วคราว เมื่อค่าตับลงแล้วในผู้ป่วยที่ค่าตับอักเสบสูงสุดไม่เกิน 5 เท่าก็พิจารณาเริ่มยาใหม่ในระดับที่ต่ำกว่าเดิมโดยเฉพาะในคนไข้ที่กัญชามีผลดีต่อโรค

ผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวัง [5, 17]

*** การใช้กัญชาเกินกำหนดจะไม่ทำให้หยุดหายใจเสียชีวิต เพราะไม่มีฤทธิ์กดการหายใจ ***

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ปากแห้ง
- ตาแห้ง
- ตาแดง
- มึนงง
- ตอบสนองต่อรอบตัวช้า
- มีอาการวิตกจริต

ผลข้างเคียงที่พบไม่บ่อยนัก

- ตาเลือนมัว
- ปวดหัว
- เคลิ้ม

ผลข้างเคียงที่พบได้ยาก

- เซหรือควบคุมร่างกายได้ไม่ดี
- จำนวนสเปิร์มลด
- ความดันตก
- หัวใจเต้นเร็ว
- ซึมเศร้า
- อ้วกเรื้อรัง
- ท้องเสีย
- ตับอักเสบ

การใช้กัญชาโดยวิธีสูบนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงติดเชื้อในปอดสูงขึ้นเพราะกัญชาไปกดภูมิเม็ดเลือดขาวในปอดและ ควันอาจจะระคายทำให้ไอหรือหลอดลมอักเสบได้

Retrospective study เพื่อดูว่าหลังจากกัญชาถูกกฎหมายแล้วมีผลอย่างไรกับการมาใช้ห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาล UCHealth ระหว่างปี 2012 ถึง 2016 พบว่ามีการเข้าใช้บริการห้องฉุกเฉินเพราะผลของกัญชาเมื่อเทียบกับก่อนจะถูกกฎหมายเพิ่มขึ้นถึงสามเท่า เมื่อเทียบระหว่างสูบ และกิน พบว่า 10% ของคนที่มาโรงพยาบาลใช้วิธีกิน แต่ยอดการขายของกัญชาที่ใช้กินนั้นแค่ 0.32% ของทั้งหมดเท่านั้นเองแต่กลับกันในคนที่สูบนั้นจะถูกแอดมิดจากห้องฉุกเฉินมาก โดยมากถึง 33% เมื่อเทียบกับแบบกินที่เพียง 19% ถูกแอดมิดที่เหลือกลับบ้านได้

นอกจากนั้นคนที่สูบกัญชาจะใช้เวลาพักฟื้นในห้องฉุกเฉินเฉลี่ย 3 ชั่วโมงซึ่งมากกว่าแบบกินซึ่งใช้เวลาเฉลี่ยแค่ 2 ชั่วโมงเท่านั้นความแตกต่างนี้มองว่ามาจากผลข้างเคียงที่มากกว่าและต่างกันของสูบเมื่อเทียบกับแบบกิน ปัญหาฟังดูแล้วส่วนมากจะอยู่กับปัญหา อาการคลื่นไส้อาเจียนเรื้อรัง (cannabinoid hyperemesis syndrome) และผลข้างเคียงนี้มักจะเกิดขึ้นในผู้ใช้กัญชาประจำ และก็บังเอิญก็จะมักใช้โดยการสูบนั่นเอง คนที่มาห้องฉุกเฉินและเป็นผลข้างเคียงนี้จึงเป็นคนที่ใช้กัญชาแบบสูบมากกว่าแบบกินถึงสองเท่า ส่วนอาการที่เหลือพบมากกว่าในแบบกิน เช่น มึนเมา (48% vs 28%) ประสาทหลอน (18% vs 11%) หัวใจเต้นเร็ว ความดันตก (8% vs 3%) เมื่อเทียบกับสูบ

ผลข้างเคียงระยะกลางถึงยาว[4]

กัญชานั้นติดยากกว่าบุหรี่ แต่ถ้าใช้ต่อเนื่องทุกวันจะมีประมาณ 10% ที่ติดงอมแงม ส่วนคนที่ติดถ้าจะเลิกก็หยุดได้เลยแต่ก็จะมีอาการหงุดหงิด อยากกลับไปใช้เหมือนกับบุหรี่ แต่ไม่ถึงกับเป็นอันตราย แต่ถ้าใช้รักษาโรคควรจะลดลงช้าๆ โดยเฉพาะในโรคลมชัก ใช้กัญชาอาจจะมีปัญหาเรื่องความจำและความสามารถของสมองในระยะสั้น ซึ่งพอมันออกจากร่างกาย ประมาณ 20 วันทุกอย่างก็จะกลับมาเหมือนเดิมไม่มีผลเสียระยะยาว

ในการสูบผลเสียระยะยาวไม่พบว่าทำให้การทำงานของปอด หรือหัวใจแย่ลง และไม่เสี่ยงเป็นโรคถุงลมโป่งพอง หรือมะเร็งปอดเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เฉพาะในคนที่สูบกัญชาอย่างเดียว แต่ถ้าสูบทั้งกัญชาและบุหรี่กลับพบว่าจะแย่ทวีคูณ สำหรับผู้พยายามเลิกบุหรี่ตอนนี้บุหรี่ไฟฟ้าดีไม่ดีไม่ทราบ การสูบกัญชาเพื่อเลิกบุหรี่อาจจะเป็นทางออกได้

Reference:

1. Queensland Health, Clinical Guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland (2018). Available online at https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/634163/med-cannabis-clinical-guide.pdf Accessed: 06 April 19.
2. K Mackie (2008). Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do. J Neuroendocrinol. 1:10-4.
3. S Zou and U Kumar (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. Int J Mol Sci.; 19(3): 833.
4. Leweke F M, Piomelli D, Pahlisch F, et al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Transl Psychiatry ;2.
5. M A Ware, T Wang, S Shapiro, et al. (2015). Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). J Pain. 2015; 16: 1233–1242.
6. C A MacCallum and E B Russo (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing (2018). Eur J Intern Med. 49:12-19
7. Department Of Health. Medical Cannabis Adverse Effects & Drug Interactions. Available online at https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/Medical%20Cannabis%20Adverse%20Effects%20and%20Drug%20Interactions_0.pdf Accessed: 05 April 19.
8. C Stott, L White, S Wright, et al. (2013) A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers (2013). SpringerPlus 2:236.
9. C S Liu, S A Chau, M Ruthihrakuhhan, et al. (2015). Cannabinoids for the Treatment of Agitation and Aggression in Alzheimer’s Disease. 29 (8) : 615–623.
10. A Currais, O Quehenberger, A M Armando, et al. (2016). Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. npj Aging and Mechanisms of Disease. 2 (16012).
11. I Lotan, T A Treves, Y Roditi and R Djaldetti (2014). Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. Clin Neuropharmacol 37: 41-4.
12. M H Chagas, A W Zuardi, V Tumas, et al. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. Clin Neuropharmacol 28: 1088-98.
13. S M Nugent, B J Morasco, M E O'Neil, et al (2017). The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;167 (5) : 319-331.
14. J Manzanares, M D Julian and A Carrascosa (2006). Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes (2006). Curr Neuropharmacol. 4(3) : 239–257.
15. M B M O Devinsky, E Marsh, D Friedman, et al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurology 15 (3): 270-8.
16. O Devinsky, M R Cilio, H Cross, et al. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsia. 55(6):791-802.
17. A A Monte, S K Shelton, E Mills et al. (2019). Acute Illness Associated With Cannabis Use, by Route of Exposure. An Observational Study. Ann Intern Med. March 2019.